



**CERTIFICATE OF MAILING BY FIRST CLASS MAIL (37 CFR 1.8)**

Applicant(s): BuSang LIU, et al.

Docket No.

10112.004001

Application No.

10/811,420

Filing Date

03/26/2004

Examiner

Customer No.

22511

Group Art Unit

1614

Invention: TOPICAL COMPOSITION FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION

I hereby certify that this Transmittal of Priority Document

(Identify type of correspondence)

is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Director of the United States Patent and Trademark Office, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

on July 13, 2004

(Date)

Yuki Tsukuda

(Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence)

(Signature of Person Mailing Correspondence)

Note: Each paper must have its own certificate of mailing.

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.05.16

申 请 号： 03136028.9

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 经皮给药的外用组合物

申 请 人： 美时化学制药股份有限公司

发明人或设计人： 刘蒲桑、林东和

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 荣 川

2004 年 4 月 26 日

## 权利要求书

1、一种经皮给药的外用组合物，主要成分包括维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W。

2、如权利要求 1 所述的外用组合物，其主要成分为维生素 C 4~15%W/W、  
5 维生素 B 群 1~3%W/W、胡萝卜素 1~2%W/W、维生素 E 20~65% W/W。

3、如权利要求 1 或 2 所述的外用组合物，其组成还包括香料 0.1~2% W/W、增稠剂 1~5%W/W、表面活性剂 1~8% W/W 及适量蒸馏水。

4、如权利要求 1 所述的外用组合物，所述组合物应用于皮肤的局部位置。

5、一种经皮给药的外用组合物，所述组合物用于制备对痤疮、粉刺、青春  
10 痘具有治疗作用的药物，所述组合物主要成分为维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W 与香料 0.1~2% W/W、增稠剂 1~5%W/W、表面活性剂 1~8%W/W 以及适量蒸馏水。

6、一种经皮给药的外用组合物，所述组合物应用于保养皮肤，其主要成分  
15 为维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W 与香料 0.1~2%W/W、增稠剂 1~5%W/W、表面活性剂 1~8% W/W 及适量蒸馏水。

7、一种经皮给药的外用组合物，所述组合物具有抗氧化作用，主要成分  
20 为维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W 与香料 0.1~2%W/W、增稠剂 1~5% W/W、表面活性剂 1~8% W/W 及适量蒸馏水。

## 经皮给药的外用组合物

### 技术领域

5 本发明涉及一种经皮给药的外用组合物，其可保养并改善皮肤，是具有治疗痤疮(acne)、粉刺、青春痘及抗氧化作用的不含维生素 A 酸的局部使用的药物组合物。

### 背景技术

10 人体皮肤的构造包括有表皮、真皮、皮下脂肪组织、皮脂腺、汗腺、毛发及指甲，表皮下面厚的一层，称为真皮，毛发被周围的毛囊所包围，其侧面附有皮脂腺。皮脂腺可分泌皮脂，皮脂经由毛发和毛囊，渗透到皮肤表面，然后变成脂肪薄膜，附着在皮肤表面，有保护皮肤的功能。皮脂腺的多寡影响皮肤的类型，通常分为油性皮肤、干性皮肤与混合性皮肤。

15 痤疮(acne)通常认为是粉刺，青春痘，属于一种毛囊、皮脂腺的慢性炎症。青春痘通常出现在额头、鼻翼四周、两颊，甚至背部、前胸、大腿等全身有毛囊的地方，可随其呈现症状不同区分为粉刺型、发炎红肿型及囊肿型。青春期的男女当性腺开始成熟、睾丸及卵巢、肾上腺的雄性激素含量增高，因而刺激人体皮肤的皮脂腺，使其肥大，分泌大量皮脂，堆积于皮脂腺、毛囊，经细菌作用而发炎。通常先形成黑头粉刺或白头粉刺，粉刺再受到细菌感染形成丘疹、脓疱、结节、囊肿等症候，就是青春痘。当男性荷尔蒙分泌过多，可能在面部  
20 T 字部位及眼皮下面的皮肤，出现红、痒、热、烫、脱皮的现象，有时候甚至还会明显出现微血管，称为脂漏性皮炎。

为改善上述问题，通常需要外用剂具有对皮肤的清洁、杀菌作用，防止皮肤水份蒸发，增进保湿作用等效果。例如美国专利第 3,574,854 号记载关于含氯化钠成分可以柔软肌肤的乳霜，德国专利公开第 3,327,840 号说明书披露含矿物  
25 质盐类使肌肤卫生洁净的申请。美国专利第 3,859,436 号记载了混合葡萄糖可使

6  
肌肤润滑的糖类，美国专利 3,777,597 号公报记载了刮胡须用葡萄糖水溶液。

其中氯化钠虽然可成为维持体液渗透压的主体，尤其 0.9% 溶液被称为生理盐水，但高浓度氯化钠溶液无法从皮肤吸收，反而刺激皮肤粘膜引起脱水作用；因此添加氯化钠的外用剂虽可刺激皮肤或杀菌，但很难产生防止皮肤水分蒸发的促进保湿作用。葡萄糖虽然可提高糖分原质，使全身细胞机能亢进，是增进生物体代谢机能的营养剂，亦具有解毒作用，但是除非做为口服补给、经由静脉注射或肌肉注射提供补给，在直接敷布于皮肤的外用剂中即使添加葡萄糖，亦难以达到葡萄糖呈现的上述特有效果。

已有各种治疗剂及化妆剂用于处理多种皮肤症状，例如，针对异位性皮肤炎中搔痒及红斑所用的氢化可的松，皮肤霉菌感染用的硝酸硫康唑 (sulconazole nitrate)，光老化用的维 A 酸 (tretinoin)，及治疗牛皮癣与皮肤癌用的 5-氟脲嘧啶。在皮肤病治疗药物中通常添加渗透促进剂，例如二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺、甲基癸基亚砜(美国专利(US Patent)第 3,527,864 号)、二甲基乙酰胺(美国专利第 3,472,931 号)，及 N-烷基-2-𬝓咯烷酮(美国专利第 3,696,516 号)。但是，上述渗透促进剂系分别产生一些缺点，例如，二甲亚砜有异味及体臭，造成皮肤灼伤及红斑，减低水晶体皮肤的透明性，甚至于造成动物组织坏死 (Martindale, The Extra Pharmacopoeia, pages 1461-1463, Twenty-Seventh Edition, 1977)。二甲基甲酰胺及二甲基乙酰胺亦可造成皮肤烧灼感及红斑。

另外，Trebosc 等的美国专利第 5,030,451 号披露含改良咖啡因衍生物作为活性剂的化妆用组成物，称该公开的配方具有“良好及长效的分解脂肪的性质，因而证明在瘦身及治疗皮脂粒方面非常有效”。Mausner 美国专利第 5,215,759 号提供了使用甲基硅烷醇茶碱乙酸盐海藻酸盐(methylsilanol theophyllin acetate alginate)及甲基硅烷醇甘露糖醛酸盐(methylsilanol mannuronate)作为去脂肪(anti-cellulite)的成分。如 Kligman 的美国专利第 5,051,449 号的局部施用视黄醛(retinoid)，能有限度地改善脂肪粒，Kligman 称包括皮肤增厚，新血管增加，及使用捏挟测试可观察到中度至明显的改善。

美国专利申请第 20020099094 号披露氨基左旋酞酸光力疗法(aminolevulinic acid-photodynamic therapy) Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris。美国专利申请第 20020061855 号披露使用水、乙二醇(glycol)的治疗痤疮的组成物，美国专利申请第 20010056071 号披露使用 resveratrol (3,4',5- trihydroxy-trans-stilbene)、褪黑激素(melatonin)、维生素 5 (vitamins) D、E、A 的治疗痤疮组成物。

另外，Shapiro SS 与 Saliou C. 在 2001 年 Nutrition 第 17 卷第 10 期第 839 页至第 44 页说明以维生素 A、维生素 D 及其衍生物搭配维生素 C、维生素 E、辅酶(coenzyme) Q 之类抗氧化物可改善皮肤，治疗痤疮。维生素 A 酸(Vitamin A 10 Acid)又称为 Tretinoin, Retinoids, 其结构属于维生素 A 的一种衍生物。A 酸主要作用为除去角质，因为它会将表皮的角质层最上层的角质去除，可以改善毛孔的阻塞，也可以改善皮肤皱纹、脸部周边循环血流、减少色素斑痕和阻断皮肤角化，亦可促进上皮细胞更新和促进脱落，抑制角质合成，防止面疱的形成。但是多数维生素 A 酸产品存在着使肌肤产生光敏感，以及过度使用导致皮肤干 15 燥、红肿、发热、发痒、皮炎等副作用。

由上述可知，虽然有些专利具有治疗痤疮、或是去脂肪、治疗数种皮肤症状的作用，但是均具有缺点而对皮肤产生伤害。由此，本发明提出一种不含维生素 A 酸的经皮给药的外用组合物。

## 发明内容

20 本发明的目的在于提供了一种经皮给药的外用组合物，该组合物是可用于保养皮肤并治疗改善皮肤痤疮、粉刺、青春痘及具抗氧化作用的不含维生素 A 酸的组合物。

本发明提供了一种经皮给药的外用组合物，其主要成分包括维生素 C 1~45% W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90% 25 W/W。

本发明还提供一种经皮给药的外用组合物，主要成分为维生素 C 4~15%

W/W、维生素 B 群 1~3%W/W、胡萝卜素 1~2%W/W、维生素 E 20~65% W/W；上述的外用组合物中，其组成还包括香料 0.1~2% W/W、增稠剂 1~5% W/W、表面活性剂 1~8% W/W 及适量蒸馏水。

上述的外用组合物应用于皮肤的局部位置。

5 本发明还提供了一种经皮给药的外用组合物，该组合物用于制备对痤疮、粉刺、青春痘具有治疗作用的药物，还可用于保养皮肤，并具有抗氧化作用，所述组合物主要成分为维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素 1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W 与香料 0.1~2% W/W、增稠剂 1~5%W/W、表面活性剂 1~8%W/W 以及适量蒸馏水。

10 本发明提供的外用组合物，其主要成分是由 1~45%W/W 的维生素 C、1~5%W/W 的维生素 B 群、1~3%W/W 的胡萝卜素(carotene)、2~90%W/W 的维生素 E 与 0.1~2%W/W 的香料、1~5%W/W 的增稠剂、1~8%W/W 的表面活性剂以及余量蒸馏水组成，各组成的含量之和为 100%。

15 本发明提供的组合物可以保养皮肤，还可治疗改善皮肤痤疮、粉刺、青春痘并具抗氧化作用。由于不含维生素 A 酸，故不会使肌肤产生光敏感，在改善皮肤症状的同时，可避免产生皮肤干燥、红肿、发热、发痒、皮炎等副作用，即使长期使用亦无过量问题产生。

下面藉由具体实施例配合所附的图式详加说明，更容易了解本发明的目的、技术内容、特点及其功效。

## 20 附图说明

图1为本发明的外用组合物施用于皮肤后所产生皮脂量的差异图，其中横坐标为时间（周），纵坐标为皮脂量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。

## 具体实施方式

25 本发明提供了一种经皮给药的外用组合物，其作为一种不含维生素 A 酸，并可保养皮肤及治疗改善痤疮(acne)、粉刺、青春痘等皮肤征状的组合物。

本发明的外用组合物，主要由维生素 C、维生素 B 群、胡萝卜素(carotene)、



维生素 E 与香料、增稠剂、表面活性剂组成。该组合物成分为人体必须维生素，且其主要成分中不含维生素 A 酸，即使长期使用亦无过量问题产生。维生素在体内需要量少，功能却极为重要，人体无法自行合成，必需依赖外界的摄取。其中维生素 C 在人体中具有防止产生过氧化脂质、促进胶原(collagen)形成、辅助多种酵素、延缓细胞老化的功能，并且能促进血液循环、可使黑色素逐渐还原；因此普遍认为可以帮助皮肤再生，抑制产生黑色素以及可增强免疫力。

维生素 B 群并非单一而是数种合在一起的维生素，包括维生素 B<sub>1</sub> (thiamin)、维生素 B<sub>2</sub>(riboflavin)、烟酸(Niacin)、维生素 B<sub>5</sub> (pantothenic acid)、维生素 B<sub>6</sub> (pyridoxal)、叶酸(folic acid)、维生素 B<sub>12</sub>(cobalamin)及生物素(biotin)等成份，其主要为辅酶成份，功能为促进葡萄糖氧化，脂肪和蛋白质释放能量，以维持神经系统的正常功能，为细胞生长、再生、血球生成与合成核蛋白和髓鞘质(myelin)所必需，并能活化叶酸辅助酵素而促进红血球生成。

维生素 E 被认为是抗氧化剂，能抑制血小板的凝集，防止红血球细胞膜氧化以免其遭破坏而造成贫血，在组织内维持细胞膜完整以及促进亚麻油酸的正常功能，保护肌肉和神经组织的构造和功能，以增加末端血管的血流量，可有效改善血流情形。虽然维生素 E 具备上述活性，但是目前上市品牌中如维生素 E 搭配芦荟哇绿(Wal Green) 的商品，或是含维生素 E 的罗活益(L'oreal Furtur E) 并无记载具有保养皮肤，或是治疗痤疮、粉刺、青春痘，以及抗氧化的功能。本发明组合物的活性实验显示该组合物的所述比例的主要成分，具备良好功效。因此必须强调本发明组合物虽然以维生素 C、维生素 B 群、胡萝卜素、维生素 E 与香料、增稠剂、表面活性剂组成，然其并非本领域常规技术所能推定。

本发明组合物主要成分由维生素 C 1~45%W/W、维生素 B 群 1~5%W/W、胡萝卜素(carotene)1~3%W/W、维生素 E 2~90%W/W 与香料 0.1~2%W/W、增稠剂 1~5%W/W、表面活性剂 1~8%W/W 及适量蒸馏水所组成。且主要成分比例优选为维生素 C 4~15%W/W、维生素 B 群 1~3% W/W、胡萝卜素 1~2%W/W、维生素 E 20~65%W/W。

本发明提供了一种不含维生素 A 酸的组合物，其为可局部给药治疗痤疮 (acne)、粉刺、青春痘的组合物。由于本发明由维生素 C、维生素 B 群、胡萝卜素(carotene)、维生素 E 与香料、增稠剂、表面活性剂所组成，其可经皮给药施用于皮肤、颜面等肢体的局部位置，以达到保养皮肤，治疗改善痤疮(acne)、粉刺、青春痘等征状，以及抗皮肤氧化的功效。

其中，该局部给药的组合物必要时可添加各种赋形剂、载体或稀释剂，提供直接涂敷患处的软膏剂型、乳剂、洗剂或是贴剂。该剂型在本领域常规制剂方法中添加淀粉、羧甲基纤维素钠等粘合剂，或以磷酸盐类缓冲液调整酸碱度使其 pH 值达适当程度；该剂型亦可依常规制剂方法添加渗透促进剂，也可选用甘草等天然植物萃取物。

实 施 例 一

处 方	Lo-108
维生素 E	65
维生素 C	4
维生素 B-complex	1
胡萝卜素(carotene)	1
香料(Flavor)	1
表面活性剂(Surfactant)	6.5
增稠剂(Thickening agent)	4
蒸馏水	30

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，再将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂(Thickening agent)混合，而后混合两溶液并补足蒸馏水量。

15 实 施 例 二

处 方	Lo-110
维生素 E	20

维生素 C	20
维生素 B-complex	2
胡萝卜素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
表面活性剂(Surfactant)	8
增稠剂(Thickening agent)	1
蒸馏水	20

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

### 实 施 例 三

处 方	Lo-122
维生素 E	85
维生素 C	2
维生素 B-complex	1
胡萝卜素(carotene)	1
香料(Flavor)	0.1
表面活性剂(Surfactant)	3
增稠剂(Thickening agent)	2
渗透促进剂	0.5
蒸馏水	15

- 5 将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

#### 实施例四

处 方	Lo-130
维生素 E	40
维生素 C	10
维生素 B-complex	3
胡萝卜素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
表面活性剂(Surfactant)	10
增稠剂(Thickening agent)	5
蒸馏水	20

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中。另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

#### 5 实施例五

处 方	Lo-18
维生素 E	90
维生素 C	1
维生素 B-complex	1
胡萝卜素(carotene)	1
香料(Flavor)	0.5
表面活性剂(Surfactant)	3
增稠剂(Thickening agent)	3
蒸馏水	qs

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

## 实施例六

处 方	Lo-27
维生素 E	30
维生素 C	45
维生素 B-complex	1
胡萝卜素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
表面活性剂(Surfactant)	8
增稠剂(Thickening agent)	1
渗透促进剂	0.1
蒸馏水	qs

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

## 5 实施例七

处 方	Lo-22
维生素 E	80
维生素 C	8
维生素 B-complex	4
胡萝卜素(carotene)	3
香料(Flavor)	0.1
表面活性剂(Surfactant)	3
增稠剂(Thickening agent)	2
蒸馏水	qs

将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

#### 实 施 例 八

处 方	Lo-39
维生素 E	30
维生素 C	10
维生素 B-complex	5
胡萝卜素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
表面活性剂(Surfactant)	10
增稠剂(Thickening agent)	5
渗透促进剂	1.5
蒸馏水	qs

- 5 将上述原料维生素 C、维生素 B-complex、溶于少量蒸馏水中，另外将胡萝卜素(carotene)，维生素 E、香料(Flavor)、表面活性剂(Surfactant)、增稠剂相混合，而后将两溶液相混合并补足蒸馏水量。

活性实验：

试验一：痤疮病患使用 Lo-108 的疗效评估

- 10 材料及方法：本试验是采用开放式临床效用评估方法，于 2001 年 2 月至 8 月半年内选择门诊中的痤疮病患 60 名，男性（30 名），女性（30 名）年龄 17 岁~42 岁，平均为 25 岁。使用 Lo-108 局部敷面治疗共六个月，每天敷面 3 小时至 8 小时（过夜）。每两周回诊一次记录痤疮数量及性质的改变，方法如下：

1.患部先用洗面奶（皂）清洗干净后，待皮肤干燥再敷药。

- 15 2.敷药量 2 ml 左右，再以纱布覆盖。

3.敷药三小时以上洗净，不可擦拭任何保湿乳液（霜）。

4.若有脓包应先行挤去再行敷药。

若病患有脓包配合口服抗生素，如四环霉素或强力霉素(Vibramycin)治疗一星期，其余时间禁用他种痤疮疗法，如维生素 A 酸（Vitamin A Acid）口服或外用，或荷尔蒙治疗法。

结果由医师及病患本人视其粉刺数目、丘疹数目、脓包数目、红肿程度而制定严格等级及改善程度百分比进行评估。

表 1 Lo-108 的疗效评估

	敷药前（个）	敷药 8 周后（个）
粉刺平均数 (mean no. of comedones)	43.5	20.1 ( $p<0.01$ )
丘疹平均数 (mean no. of papules)	21.0	2.1 ( $p<0.001$ )
脓包平均数 (mean no. of pustules)	8.9	0 ( $p<0.0001$ )
囊肿平均数 (mean no. of cysts)	0.8	0

如表 1 所示，黑头及白头粉刺于 8 周治疗后，数量有明显减少，由平均 43.5 个降至平均 20.1 个 ( $p<0.01$ )，且毛孔开口缩小的发红性丘疹数量减少更是有显著性差异，由平均 21.0 个降至 2.1 个 ( $p<0.001$ )；脓包及囊肿的红肿现象的消失，由平均数 8.9 及 0.8 降至无，仅仅残留部份红斑及凹陷的疤痕。评估中除了发现 Lo-108 具有消炎、降温 and 消肿的能力外，对于皮肤的过度角质化增生的现象亦有减少趋势，使皮肤更为光滑。凹陷疤痕的改善仅伴有红肿者有些许改善，这可能是由消肿以后所得的印象。以往使用的去角质外用药或抗生素外用药常造成皮肤干燥脱皮刺痛、红肿等副作用，因 Lo-108 兼具保湿效应而未发生。

综合上述数据，可以认定 Lo-108 具有治疗痤疮的疗效，甚至具有去角质，减少皮脂分泌量、杀菌消炎并有增加角质含水量等作用

试验二：皮脂溢出抑制能力的对照评估

选择 20 个健康的自愿者，年龄为 18 至 55 岁之间，测试者的额头部位皮肤，

分左右两边，一边涂抹 Lo-108，一边不涂抹用来加以对照。涂抹的方式是每天晚上涂抹约 1ml ~ 2 ml 的 Lo-108 三个小时后，清洗干净，共 4 星期，每星期回诊检测左、右两额各自的皮脂量，每次接受检测的时间为固定时间区间。

皮脂溢出量的测试是用皮脂测量仪 Sebometer 810 PC (Courage and Khazaka Ltd, Germany) 测定皮表的油脂量，由于测定左右两侧皮脂量百分比差，许多干扰变量可以减至最低。皮脂测量的原理是利用器具前的一块 0.1 mm 厚，64 mm<sup>2</sup> 面积的不透明塑料物质，压在皮肤表面 30 秒后，因为吸收皮脂而增加透明度，且与皮脂量成线性的增加，也就是说皮脂与透明度相关成正比，如表 2 所示，经由光度计的测量可经由公式转换成毫克 / 平方厘米。

表 2 皮肤的油脂测定

时 间	同一人额部左右边皮肤的油脂(测定单位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	
0 周	88.15 $\pm$ 58.21	93.85 $\pm$ 57.32
第 1 周	82.80 $\pm$ 55.46	94 $\pm$ 60.45
第 2 周	88.00 $\pm$ 42.60	112.55 $\pm$ 57.61
第 3 周	81.75 $\pm$ 50.29	118.8 $\pm$ 57.61
第 4 周	61.15 $\pm$ 37.37	99.95 $\pm$ 46.40

本试验组及对照组由于是同一人额部的左右边皮肤，因此温度、湿度的变化，受测人的运动程度，流汗程度等干扰因素均可以排除不计。利用 ANOVA (Analysis of variance) 的统计方法得到，测试组的额部油脂明显低于控制组，在统计学上有显著性 ( $\text{Pr} > F 0.0001$ ) 意义。请参见附图 1，可见每周的平均差异有趋向明显的倾向，经由 ANOVA 统计法，如下列表 3 所示 Lo-108 的皮脂量数据表可见，施用一周后皮脂量的增减已有统计学上的显著差异 ( $\text{pr} > F 0.0001$ )。如表 4 所示，也就是使用愈久结果相似，没有随时间增加 ( $\text{pr} > F 0.2854$ )。以上的结果显示，Lo-108 可以有效去除或抑制油脂分泌达 12 小时以上，使皮脂腺的开口皮脂量 (发生痤疮的主因之一) 得到暂时性的舒缓。这种效用可以在短期内达成，每天使用，可以维持其抑制皮脂的效用长达四周以上。



表 3 皮脂量数据表

时间 (周)	敷药 Lo-108 组		对照组	
	平均值 (Mean, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	标准偏差(SD)	平均值 (Mean, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	标准偏差(SD)
0	88.15	58.21	93.85	57.32
1	82.80	55.46	94.00	60.45
2	88.00	42.60	112.55	57.61
3	81.75	50.29	118.8	57.61
4	61.15	37.37	99.95	46.40

注：以 20 个病人左脸颊敷药 Lo-108 为处理组，右脸颊擦基剂为对照组。

表 4 油脂量差异

Source	DF (自由度)	Anova SS (变方分析平方和)	Mean Square (均方)	F Value (F 值)	Pr F (机率>F 值)
病人编号	19	229013.20	12053.33	6.88	0.0001
治疗(treat)	1	27518.58	27518.58	15.71	0.0001
治疗的时间次数	4	11278.55	2819.64	1.61	0.1740
Treat * time	4	8869.17	2217.29	1.27	0.2854

注：treat\*time 为治疗和时间的交互作用。

## 5 试验三 灼伤及伤痕复原的动物实验

本实验所用的八周大的雄性大白鼠(Wistar 种)，平日饲养于成功大学动物中心，该中心为南部唯一合乎国外要求(SPF)的动物培育单位。大白鼠饲养在  $25\pm 1^\circ\text{C}$  的动物室，所有大白鼠皆可自由进食及饮水。

### 灼伤实验

- 10 本项步骤主要参照 Kistler 等人的实验方法，并使用动物自身对照比较的观察。步骤如下：每只大白鼠先以  $65\text{mg}/\text{kg}$  的戊巴比妥 (pentobarbital) 麻醉，待其昏睡后，将背部分成四个约  $4\text{cm}^2$  的固定区域，将各区域内毛剃除干净。然后，分别用烧红的铁片(温度约在  $80-85^\circ\text{C}$  左右)放置于四个区域约 10 秒，造成大白鼠背部烫伤。步骤结束后，取下铁片，并以双氧水(37%)作简单的消毒、清洁伤口，再依划分区域分别给予不同的处理；除了对照用的区域不给药外，其余三
- 15

18  
区域分别给予 Vitamin E, 产品基剂以及测试产品, 给与量以能均匀涂抹伤口面积为基准。涂敷后, 即刻包扎保护伤口, 以确保不受感染。每天定时换药一次并观察伤口变化, 每日定期照相存证。连续七日后, 将动物处死并取四个区域的组织作病理切片, 评估创面病理学的变化。

## 5 [结果]

由灼伤的恢复情形来看, 在产品处理的部位, 炎症的变化较为减弱。结果显示, 对照部位的炎症与产品基剂处理部位没有多大差异。产品处理的部位则较无炎症的变化。

### 伤口复原实验:

- 10 本实验使用八周大雄性的的大白鼠(Wistar 种), 依照上述的实验步骤, 将麻醉的大白鼠背部分成四个固定区域, 每个区域约  $4\text{cm}^2$ , 使用剃毛机将各区域鼠毛剃除干净。然后, 分别用手术刀在背部各区域割开约一公分长, 深度可看肌肉层的伤痕。接着, 以双氧水(37%)消毒并清洁伤口。同样地, 再依划分区域分别投与不同的处理, 除了对照区域不给药外, 其余三组区域分别给予 Vitamin E
- 15 产品的基剂以及测试产品, 给与量以能均匀涂抹伤口面积为基准。涂敷后, 即刻使用紧密包扎法保护伤口, 以确保伤口不受细菌感染。每天定时换药一次并观察老鼠伤痕的复原情形, 每日定期照相存证。最后, 依照复原到正常所需的日数来相互比较; 日数愈少者, 表示复原愈快。

## [结果]

- 20 由割伤的恢复情形来看, 在产品处理的部位, 复原的时间短; 约  $7.13 \pm 1.27$  天( $N=8$ )。对照部位的伤痕  $11.00 \pm 2.24$  天( $N=8$ ); 与产品基剂处理部位的  $10.13 \pm 1.62$  ( $N=8$ ) 无显著差异( $P>0.05$ )。

### 试验四 抑菌实验

- 25 本实验使用三种菌株分别为金葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, Methicillin Restant(ATCC 33591)、*Staphylococcus aureus*)、痤疮菌(*Propionibacterium acnes*(ATCC 6919)), 经各自适用的培养基培养后, 以  $0.03\mu\text{l/ml}$ 、 $0.1\mu\text{l/ml}$ 、

0.3 $\mu$ l/ml、1 $\mu$ l/ml、3 $\mu$ l/ml、10 $\mu$ l/ml、30 $\mu$ l/ml、100 $\mu$ l/ml 的 Lo-110 分析其抑菌浓度为 100 $\mu$ l/ml。

以上描述了本发明优选实施方式，然其并非用以限定本发明。本领域技术人员对在此公开的实施方案可进行并不偏离本发明范畴和精神的改进和变化。

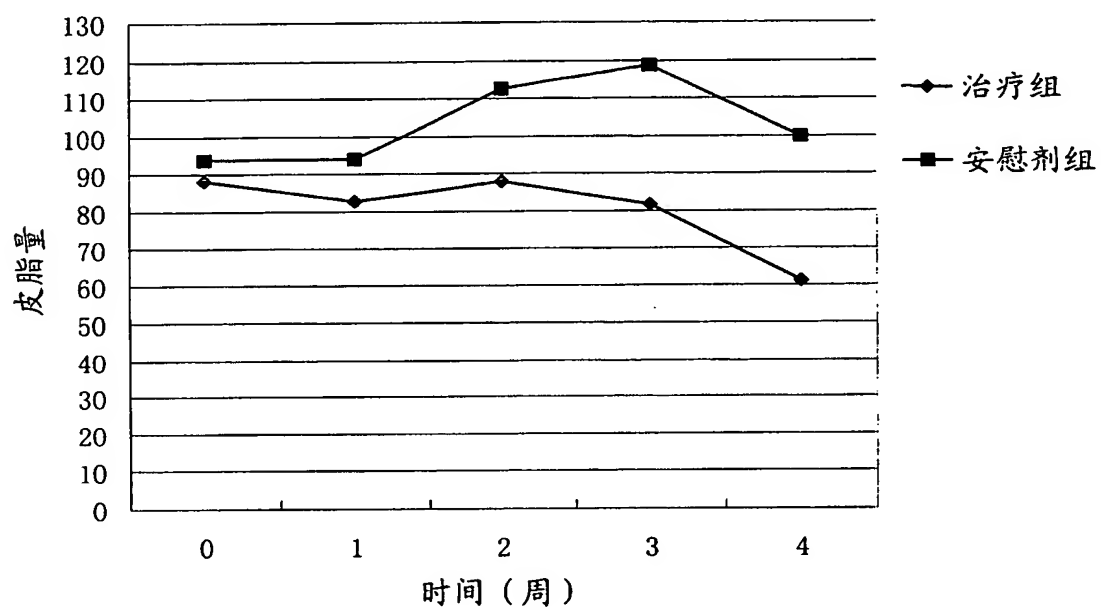


图 1